

# **Hormonális hatások jelentősége a szájüregi rák kialakulásában**

Doktori tézisek

**Dr. Takács Dániel**

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tímár József egyetemi tanár DSc

Hivatalos bírálók: Dr. Blazsek József egyetemi docens PhD

Dr. Czigner Jenő egyetemi tanár DSc

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Nagy Péter egyetemi tanár DSc

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Németh Zsolt egyetemi docens PhD

Dr. Tanka Dezső nyug. osztv. főorvos PhD

Budapest

2012

## Összefoglalás

Magyarország a szájüregi rák morbiditási és mortalitási adatait tekintve egyaránt az első helyen áll Európában. Ehhez a jelenséghez társul a klasszikus rizikótényezőktől mentes (nem dohányzó, nem alkoholizáló) betegek számának emelkedése és a férfi-nő arány sajátos alakulása. Ezen tendenciák megértéséhez, az új rizikótényezőként megjelent hormonális és anyagcsere hatások felméréséhez epidemiológiai vizsgálatokat folytattunk a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján kezelt, szövettanilag igazolt szájüregi betegek és választott kontrollok bevonásával.

224 nyálmirigytmoros beteg metabolikus státuszát vizsgálva megállapítottuk, hogy egyértelmű epidemiológiai kapcsolat van a daganat és az inzulinrezisztens kórképek között.

608 szájüregi laphámrákos, nem dohányzó beteg alkoholfogyasztási szokásait vizsgálva azt találtuk, hogy posztmenopauzális nők számára a mérsékelt alkoholfogyasztás egyenesen protektív hatású lehet a szájüregi rák kialakulásával szemben.

2660 szájüregi rákos betegnél a hormonális státusz, a tumorok lokalizációja, valamint a klasszikus rizikótényezők közötti összefüggéseket vizsgálva megállapítottuk, hogy az ösztrogénhiány a szájüregi rák erős rizikófaktorának bizonyult, ezzel magyarázatot kaptunk a betegek között talált jelentős férfi dominanciára és az időskorú nők nagyobb veszélyeztetettségére.

Két periódusban, 1985. január 1-től 1986. december 31-ig 460, illetve 2004. január 1-től 2005. december 31-ig terjedő időszakban 550 szájüregi rákos eset és választott kontrollok adatait vizsgálva értékeltük a szájüregi rák epidemiológiájának változását. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rákos morbiditási és mortalitási mutatók drámai emelkedése hazánkban valószínűleg nem a mértéktelen és növekvő intenzitású alkoholfogyasztásra és dohányzásra vezethető vissza, hanem az újabban felfedezett endogén rizikótényezők hatására.

15 szájüregi rákos férfi és 24 nőbeteg szövettani mintáiban immunhisztokémiai módszerrel vizsgálatuk az alfa és béta ösztrogén receptorok expresszióját. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rákok ösztrogén receptorokkal rendelkeznek, de a két receptor (ERA és ERB) szerepe azonban eltérő. Míg az ép szöveteken is jellemző béta receptoron fiziológias ösztrogénhatás érvényesül, az alfa receptor megjelenése a tumorsejteken patológiás jelenség.

Vizsgáltuk a nemi hormonhatástól mentes, gyermekkori szájüregi daganatok előfordulását. Megállapítottuk, hogy OC nem található ebben a korcsoportban. A benignus állcsontdaganatok lányok körében voltak gyakoribbak.

## Summary

The oral cancer morbidity and mortality in Hungary is the worst in all Europe. This worrying statistic is accompanied by new epidemiological phenomena, such as the increasing prevalence of cases free of classical risk factors (tobacco and alcohol consumption) and changes in the male to female ratio.

We have investigated the metabolic status of 224 inpatients with confirmed salivary gland tumors, and have found a close connection between the occurrence of tumors and insulin resistance.

We have investigated 224 inpatients with confirmed salivary gland tumors, and have found a close connection between the occurrence of tumors and insulin resistance.

Surveying the alcohol consumption habits of 608 non-smoker oral cancer patients resulted in the recognition of cancer protective potential of moderate alcohol consumption among post menopausal women.

We have investigated the hormonal statuses, tumor localizations and connections with classical oral cancer risk factors among 2660 OC patients, and have found low estrogen levels to be a strong risk factor for oral cancer. Thus we have found answer to the significant male dominance among cancer cases, also we have clarified why female OC patients are older than male patients.

In two 2-years long phases, first between 01st January 1985 and 31st December 1986, second between 01st January 2005 and 31st December 2005 we have evaluated the data of 550 oral cancer inpatients and their controls to register changes in Hungarian OC epidemiology. We have come to the conclusion, that the dramatic increase in numbers of Hungarian OC cases is not likely to be caused by the increasing magnitude of classical risk factors, rather we find new risk factors behind the changes.

Immunohistochemical analysis of the samples from 15 male and 24 female OC patients we have found correlation between Estrogen receptor Alpha and Beta expression, and clinical behavior of the tumors. Our results indicate, that oral cancer cells respond to physiological Estrogen signals. As long as solely Beta receptors are found on cancer cells, the Estrogen effect is unchanged, however the emergence of additional Alpha receptors indicate a pathologic estrogen effect and a decline in prognosis.

Analyzing the occurrence of oral tumors among children, we found that OC does not occur among patients prior puberty. Benign jaw tumors were more frequent among girls.

## **Bevezetés**

### **A szájüregi rák epidemiológiája és hazai jelentősége**

Magyarország a rák-mortalitás terén élen jár, és szorosan követik a poszt-kommunista országok. Nem csak a szájüregi rák (Oral Cancer, OC) morbiditási és mortalitási adatait tekintve áll hazánk az első helyen áll Európában, de kimondottan aggasztó a növekedés tendenciája is. A dohányzás és alkoholfogyasztás aránya a magyar férfi és női populációban csupán 15–16%-os különbséget mutat, ami aligha magyarázza meg a férfiak 4-5-szörös túlsúlyát az OC-betegek körében.

### **A férfi-nő arány sajátosságai**

A szájüregi rák jelentős férfi dominanciát mutat a legtöbb populációban. Feltűnő továbbá, hogy az OC jóval idősebb korban jelentkezik nőknél, mint férfiaknál, és a nem dohányzó, nem alkoholizáló esetek meglepően gyakoriak a rákos nőbetegek körében. Vizsgálataink szerint a férfi-nő arány csökken az idős szájüregi rákos betegek körében.

### **A szájüregi rák rizikófaktorai**

#### **Klasszikus rizikótényezők**

A szájüregi rák multikauzális betegség, és az egyes etiológiai faktorok között szoros kölcsönhatás mutatkozik. A környezeti ártalmak (dohányzás, alkoholfogyasztás és energiadús étrend) hangsúlyozott szerepet játszanak a betegség epidemiológiájában.

#### **Új rizikótényezők**

A fiatal szájüregi rákosok jelentős részénél semmilyen ismert rizikótényező fennállását nem tudták igazolni. Újabban felmerült, hogy szisztémás anyagcserezavarok (metabolikus szindróma és 2-es típusú diabétesz) szintén hozzájárulnak a szájüregi daganatok kialakulásához.

#### **Inzulinrezisztencia**

A diabéteszt és a korábban szövődménynek tartott cardiovascularis kórképeket egységes okra, az inzulinrezisztenciára vezették vissza. A metabolikus szindróma (szinonimák: inzulinrezisztencia szindróma, pre-diabétesz) ma már jól körülhatárolt tünetcsoport. Alapvető kritériumai közé tartozik a szénhidrátanyagcsere zavara, a dyslipidaemia, a hypertonia és az obesitás. Ezen tényezők egyenként is súlyos

cardiovascularis betegségek rizikó faktorai, együttes előfordulásuk azonban halmozott kockázatot jelent.

### ***Hormonális zavarok***

Manapság az uralkodó nézet szerint a női nemi hormonok kapcsolatot mutatnak az ovárium-, az emlő- és az endometriumrákok kockázatával. A hormonpótló terápia (hormone replacement therapy, HRT) a fejlett gazdaságú nyugati országokban igen elterjedt posztmenopauzális nők körében.

Dohányos, posztmenopauzális nőbetegek körében azt találták, hogy a HRT védőhatást fejtett ki a dohányzással összefüggő rákok ellen, így például az OC ellen is.

Epidemiológiai adatok alapján felmerül, hogy nem az ösztrogén, hanem annak hiánya provokálhatja a malignus transzformációt. Ez az új elmélet megmagyarázhatja a női nemi hormonok és a malignus tumorok összefüggésének számos ellentmondását.

# **Célkitűzések**

## **Klinikai epidemiológia**

A Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikájának anyagában

- Retrospektív epidemiológiai vizsgálat során elemeztük a nyálmirigydaganatok és az inzulinrezisztens állapotok (2-es típusú diabétesz, metabolikus szindróma) kapcsolatát.
- Vizsgáltuk a mérsékelt alkoholbevitel és a szájüregi rák kapcsolatát nemdohányzó nők és férfiak adatainak összehasonlító elemzésével.
- Vizsgáltuk az emelkedett vércukorszint, hormonális tényezők és a szájüregi rák előfordulásának összefüggését.
- Vizsgáltuk a rizikótényezők szerepének változását 20 éves periódusban.
- Immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk szájüregi rákos anyagokban az ösztrogén receptorok expresszióját.
- Vizsgáltuk a nemi hormonok hatásától mentes állcsontdaganatok előfordulását.

## **Rizikó kutatás**

Vizsgálataink során a következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Mivel magyarázható a férfi betegek extrém túlsúlya az OC-esetek körében?
2. Miért szignifikánsan öregebbek a női OC-betegek a férfiakkal összehasonlítva?
3. Létezik-e összefüggés a nők hormonális státusa és az OC kockázata között?
4. Miért növekszik a nem alkoholizáló, nem dohányzó (NDNA) betegek aránya?

## **Módszerek**

### **Szövettani módszerek**

Vizsgálataink során tumoros betegek adatait vetettük össze tumormentes kontrol estekkel, ezért elengedhetetlen fontosságú volt, hogy minden betegről szövettani diagnózis álljon rendelkezésünkre. Minden beteg a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika és Fogászati Klinikáján kezelt esetek közül került kiválasztásra. Ahol lehetséges volt, az operatív anyagból kapott szövettani diagnózist tekintettük mérvadónak. Inoperabilis esetekben a szövettani mintavétel során nyert anyagra hagyatkoztunk.

### **Immunhisztokémiai vizsgálatok**

Vizsgálataink során kiemelt figyelmet szenteltünk az ösztrogén hormonok szájüregi rákokra tett hatásának, ezért immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk az alfa és béta ösztrogén receptorok (ERA és ERB) előfordulását a kiválasztott mintákban.

A mintákban gyengén észlelhető jel felerősítésére a sztreptavidin-biotin erős, specifikus kötődésén alapuló reagenst (ABC-HRP) választottuk, amely minden receptorhoz nagy számú peroxidáz enzimet kapcsolt. A peroxidáz enzim jelenlétét egy színreakcióval tudtuk kimutatni (DAB) – a kapott termék barna színű.

### **Epidemiológiai módszerek**

A Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján kezelt eseteket analizáltunk retrospektív epidemiológiai módszerekkel, a rendelkezésre álló kórlapok valamint kérdőíves adatgyűjtés segítségével.

### **Biometriai módszerek**

Vizsgálataink során élettani és életmódbeli rizikótényezőket regisztráltunk. Az élettani tényezőket laboratóriumi vizsgálatokkal, az életmódbeli adatokat kérdőíves adatgyűjtéssel, önbevallás alapján rögzítettük.

## Eredmények

### Epidemiológiai vizsgálatok

#### Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései

224 szövettanilag igazolt nyálmirigy daganatos beteg és 214, véletlenszerűen kiválasztott kontrol vett részt a vizsgálatban. A 224 nyálmirigy daganatos betegből összesen 54,1%, azaz 121 bizonyult valamilyen szinten inzulinrezisztensnek, ugyanakkor a kontrollok között ez az arány csupán 14,5% volt, vagyis 31 eset (Khi-négyzet,  $p<0,001$ ).

Más régiók primer tumorai szignifikánsan gyakoribbak voltak a nyálmirigy daganatos csoportban (17,8%) a kontrollokkal összehasonlítva (8,4%) (Khi-négyzet,  $p<0,01$ ). Kiemelve a más régiók malignus tumorait, a daganatos csoportban szintén szignifikánsan magasabb értéket találtunk (8,9%), mint a kontrolloknál (2,8%) (Khi-négyzet  $p<0,05$ ).

A dohányosok aránya a nyálmirigy daganatos csoportban 48,2% volt, míg a kontrollok körében csupán 36,9% (Khi-négyzet  $p<0,01$ ).

A kormegoszlást tekintve a tumoros és a kontroll csoport betegei között nem volt jelentős különbség.

#### A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései

608 újonnan felfedezett és szövettanilag igazol szájjüregi laphámrákos esetet vizsgáltunk, közülük 466 volt férfi, 142 nő, a férfi-nő arány 4,38:1-nek adódott. A rákos nők átlagéletkora az első diagnóziskor szignifikánsan magasabb volt, mint a rákos férfiaké ( $63,6\pm14,5$  év vs.  $56,6\pm12,0$  év; Mann-Whitney,  $p<0,01$ ).

A rákos férfi csoportban a betegek csaknem fele (41,8%) túlzott alkoholfogyasztó volt, a mérsékelt ivók kisebbségben voltak (7,1%). A férfi kontrollok között sziginifikánsan több absztinenst találtunk (76,5% vs. 51,1%; Khi-négyzet  $p<0,001$ ), de az excesszív ivók itt is többségben voltak. Férfiaknál a túlzott alkoholfogyasztás erős rizikótényezőnek bizonyult a szájjüregi rák tekintetében (OR:2,2), a mérsékelt alkoholfogyasztás csekély mértékben emelte a rákkockázatot (OR:1,4).

A tumoros nők körében a rendszeres alkoholfogyasztás szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rákos férfiaknál (15,5% vs. 48,9%; Khi-négyzet  $p<0,01$ ). Ebben a csoportban az excesszív alkoholfogyasztás dominált, amely szignifikánsan magasabb volt, mint a női kontrollok körében (12,7% vs. 2,1%; Khi-négyzet,  $p<0,05$ ). Nőknél a túlzott



alkoholfogyasztás erős rizikótényezőnek bizonyult a szájüregi rák tekintetében (OR:3,6), de a mérsékelt alkoholfogyasztás csökkentette a rákkockázatot (OR:0,7).

### **Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései**

Összesen 2660 újjólag diagnosztizált és szövettanilag igazolt orális laphámsejtes rákост vizsgáltunk. A betegek közül 2130 volt a férfi és 530 nő (4:1). A női OC-betegek átlagéletkora a felvételnél szignifikánsan magasabb volt a férfiakkal összehasonlítva. A daganat lokalizációt figyelembe véve a gingivarákos nőbetegek átlagéletkora volt a legmagasabb ( $66,9 \pm 11,4$  év). A legalacsonyabb átlagéletkort a sublingualis rákos esetek körében tapasztaltuk férfiakra és nőkre vonatkozóan egyaránt ( $54,7 \pm 10,9$  év és  $56,5 \pm 10,1$  év).

A 30 év alatti fiatal betegekre vonatkozóan közel 2:1 a férfiak és nők aránya, vagyis ebben a korcsoportban jóval kisebb volt a férfi dominancia. A 36–55 év közötti OC-esetekben már igen magas a férfi:nő arány (4:1). Ötvenéves kor után, ami nőknél az átlagos menopauzának (M) felel meg, a nők aránya lassan, majd 60 év után meredekebben emelkedik a férfiakkal összevetve.

A tumor intraorális lokalizációját tekintve az alkoholfogyasztás jelentős rizikófaktornak bizonyult sublingualis daganatok esetében, mindkét nemből. A férfi és női OC-csoportban a nem dohányzó, nem alkoholizáló (NDNA) betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollok körében. A tumorlokalizációk függvényében vizsgálva, a legmagasabb NDNA-arányt a gingivarákos férfi- és női csoportokban figyeltük meg (29,4% illetve 54,5%).

A férfi OC-csoportban az emelkedett éhomi vércukorszint (Impaired fasting glucose level, IFG) előfordulása hasonlóan alakult, mint a kontrollcsoportban. A női OC-esetek körében ellenben az IFG erős OC-rizikófaktornak bizonyult (OR=1,51-1,71).

Csaknem valamennyi női OC-beteg már túlelt a menopauzán, miközben az azonos korcsoportba tartozó női kontroll esetek negyede hormonálisan aktív periódusban volt.

### **A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban**

Két periódusban, 1985. január 1-től 1986. december 31-ig, illetve 2004. január 1-től 2005. december 31-ig terjedő időszakokban szájüregi rákos eseteket és tumormentes kontrollokat vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján. A vizsgálat első fázisában, 1985. január 1. és 1986. december 31. között, 460, szövettanilag igazolt szájüregi laphámrákos esetet és 350 tumormentes kontrollt vontunk be. A vizsgálat második fázisában, 2004. január 1. és 2005. december 31. között, 550 szájüregi rákos esetet és 450 tumormentes kontrollt vizsgáltunk.

A húszéves periódus során a szájüregi rákos esetek férfi túlsúlya szignifikánsan csökkent, a férfi/nő arány 5,8:1 -ről 3,7:1-re változott (Khi-négyzet,  $p<0,05$ ). Mindkét fázisban szignifikánsan magasabb volt a szájrákos nőbetegek átlagéletkora.

Az első fázisban a férfiak körében az alsó ajak volt a leggyakoribb lokalizáció (35,0%), a második fázisban a férfi betegek között a sublingualis lokalizáció előretörése (41,6%) feltűnő változást jelentett. A gingivális rákok aránya a férfiak körében viszonylag alacsony maradt (13,0%).

Az első fázisban a női betegek között leggyakoribbnak a gingivális tumor lokalizációt találtuk (23,9%) ami szignifikánsan magasabb volt, mint férfiak esetében (Khi-négyzet,  $p<0,05$ ). A második fázisban a női betegek körében továbbra is a gingivális rák lokalizáció maradt az első helyen, és határozott emelkedést mutatott (28,3%).

A tumoros esetek között a dohányosok és alkoholfogyasztók aránya szignifikánsan magasabb volt mindkét nemben, de csökkenő tendenciát mutatott. A kontrollok körében is csökkent a dohányzás és alkoholfogyasztás gyakorisága.

### **Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata**

Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán kezelt, igazolt szájüregi tumoros betegek szövettani anyagából válogatott mintákból 15 férfi, és 20 nő anyagán végeztünk el immunhisztokémiai receptor kimutatást. A férfiak átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nőké ( $59\pm7,6$  év, és  $73\pm11,5$  év; Mann-Whitney  $p<0,01$ ). A receptorstátuszt szemi-kvantitatív módon, 1-4 ig terjedő skálán értékeltük. Az alfa receptorok expressziója egyértelműen jelen volt a mintákban (férfiak 2,26; nők 1,95), a béta expresszió pedig szignifikánsan erősebb volt az alfánál (férfiak 3,07; Mann-Whitney,  $p<0,05$ ; nők 3,0; Mann-Whitney,  $p<0,05$ ). A két nemnél tapasztalt receptor-expressziók között nem volt szignifikáns különbség.

### **Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok**

A hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok vizsgálata során gyermekkori daganatokra korlátoztuk a figyelmet, kizárva a nemi hormonok hatását a daganatok kialakulása során. Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika beteganyagában a leggyakoribb gyermekkori odontogén tumorokat esetismertetések segítségével mutattuk be.

# **Megbeszélés**

## **Epidemiológiai vizsgálatok**

### **Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései**

A metabolikus szindróma egy folyamatosan progrediáló, komplex anyagcserezavarnak tekinthető, melynek során az egyes komponensek száma és súlyossága fokozódik, és idővel különféle betegségekre torkollik. Vizsgálataink szerint a nyálmirigy-tumoros esetekben mind a diabétesz, mind a metabolikus szindróma előfordulási aránya szignifikánsan magasabb volt a kontrollokkal összevetve, ami arra utal, hogy az inzulinrezisztens állapotok és a nyálmirigy-tumorkok között epidemiológiai kapcsolat van.

Új eredmény, hogy a vizsgálatokat a metabolikus szindrómára kiterjesztve sikerült megerősíteni az összefüggést az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok között.

Figyelemre méltó, hogy a feltehetőleg nagyon különböző inzulin-szintű, de egységesen inzulinrezisztens DM és MS betegek egyaránt szignifikánsan többen voltak a tumoros csoportban a kontrollokhoz viszonyítva.

Más régiók primer tumorainak előfordulását vizsgálva megállapítottuk, hogy a nyálmirigydaganatos betegek között szignifikánsan gyakoribb voltak a tumoros betegségek.

### **A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései**

Az alkoholfogyasztást a szájüregi és pharyngeális rákok erős rizikófaktorának tartják, de a mérsékelt alkoholfogyasztást az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabétesz kockázatát csökkentő tényezőnek találták.

A legújabb irodalmi adatok szerint a rendszeres, mérsékelt alkoholfogyasztás előnyös a posztmenopauzális nők számára, mert emeli az inzulinérzékenységet és az ösztrogén szintet. Kizárólag nem dohányzó eseteket vizsgálva igazoltuk a mérsékelt alkoholbevitel előnyös hatását nők körében. Férfiaknál a mérsékelt alkoholfogyasztás gyenge rizikófaktor, nők körében védő hatásának bizonyult a szájüregi rákok tekintetében. A túlzott alkoholbevitel mindkét nemben erős rizikótényezőnek adódott. Az emelkedett vércukorszint (IFG) elsősorban posztmenopauzális nők körében rizikótényező, míg férfiaknál nem változtatja meg a rákkockázatot.

### **Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései**

A dohányzás és az alkoholfogyasztás ismert ártalmas hatásán kívül az emelkedett vércukorszint és a posztmenopauzális hormonhiány jelentős rizikófaktornak bizonyult OC-s nők körében.

A férfi és nő OC-betegek százalékos megoszlása a kor függvényében arra utal, hogy fiatal OC-s nők esetében hormonzavarok, idős nők esetében a posztmenopauzális állapot fokozhatja a rákrizikót. Mindezen adatok alapján valószínű, hogy az egészséges nők reprodukív periódusuk folyamán valamelyest védve vannak az OC ellen. Az OC-s nőbetegek körében szignifikánsan fiatalabb korban jelentkezik a menopauza, és sokkal magasabb a hysterectomia és/vagy ovariectomia aránya a kontrollbetegekkel összehasonlítva.

A szájüreg nyálkahártyája, különösen a gingiva, hormonális hatásokra meglehetősen érzékeny. A 2-es típusú diabetesz gyakran társul gingiva- és fogágygyulladással mindkét nemből. Az OC-s nőbetegek körében a gingiva volt a leggyakoribb lokalizáció (28,3%). Klasszikus rizikótényezők (alkohol és dohány) nem szerepeltek az anamnézisben a gingivarákos férfi betegek csaknem harmadánál és a nőbetegek több mint felénél.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a dominálón posztmenopauzális nőkben a csökkent ösztrogénszint és a társuló inzulinrezisztencia jelentős szerepet játszanak a gingivarák kialakulásában.

### **A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban**

A kiugróan magas férfi/nő arány a magyarországi szájüregi rákos esetek között szignifikánsan csökkent a vizsgált húszéves periódusban.

A férfi- és nőbetegek tumorlokalizációjának elemzése során a gingivarákok eltérő megjelenése a legfeltűnőbb különbség a férfi és női betegek között. A gingiva nemcsak a leggyakoribb tumorlokalizációt jelentette a nők körében, de érintettsége emelkedést mutatott a vizsgált periódusban. Ezzel ellentétben a férfi rákos esetek között a gingivális lokalizáció a vizsgálat mindkét fázisában jelentősen elmaradt a nők mögött, és az emelkedés is csekély mértékű volt.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a vizsgált húszéves periódusban a dohányosok száma a tumoros, és tumormentes kontroll esetek körében egyaránt csökkent. Mindezek ellenére a dohányzás változatlanul rizikó tényezőnek tekinthető, ugyanis mindkét nemből szignifikánsan magasabb volt a dohányosok aránya a tumoros betegek között a kontrollokkal összehasonlítva.

Megállapítottuk hogy a fokozott alkoholfogyasztás a férfiak között továbbra is vezető rizikótényező, de a növekvő rák-incidencia nem mutat összefüggést az alkoholizálás csökkenő tendenciájával. Nők körében az alkoholfogyasztása nem változott számottevően.

### **Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata**

Az ösztrogén hormonokat számos nőgyógyászati tumor kialakulásában rizikótényezőnek tartják. Epidemiológiai eredmények és a férfi-nő arány jellegzetes alakulása felveti, hogy a szájüregi rákoknál az ösztrogén hormonoknak fontos hatása lehet.

Vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy a szájüregi rákos mintákban az ösztrogén receptor expresszió egyaránt megfigyelhető férfiak és nők körében, és a két nem között nincs szignifikáns különbség. Megállapítottuk, hogy a normál szövetekben is előforduló ERB expressziója mindkét nem szájüregi tumoraiban szignifikánsan meghaladta az ERA expressziót, amely utóbbi az ép szövetek esetében nem jellemző.

Hazai kutatók felvetése szerint az ismert ER pozitív szájüregi rákoknál felmerülhet az emlőrákoknál már alkalmazott antiösztrogén kemoterápia lehetősége. Kínai kutatók a szájüregi rákhoz hasonlóan dohányzásfüggőnek tartott kissejtes tüdőrákokban az ERB expressziót kedvező prognosztikai jelnek találták. Ezen felismerés alapján a fiziológiás ösztrogénhatást kedvezőnek ítéldhetjük, amíg csak az ERB van jelen a tumorban. Az ERA-n jelentkező patológiás ösztrogénhatás magyarázhatja a magas férfi-nő arányt és a posztmenopauzális nők körében tapasztalt emelkedő rákkockázatot.

### **Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok**

A gyermekkori odontogén daganatok nagy többsége benignus természetű, szájüregi rák pubertás előtt gyakorlatilag nem fordul elő. Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán 1997 és 2007 közötti időszakban 33 fiatalkori odontomás eset került ellátásra, közülük 14 volt fiú, 19 lány, a nemi megoszlás így 1,36:1 -hez alakult a lányok javára. A tumorok nemi megoszlását vizsgálva az irodalmi kép nem egységes, felnőtt korban az arány módosul.

Figyelembe véve az odontogén tumoroknál tapasztalt nemi eloszlás változását gyermekkori és felnőttkori esetek között, továbbá a gyermekkori szájüregi rákok szinte teljes hiányát, jogosnak tűnik a felvetés, hogy a pubertást követően a nemi hormonok megjelenése hatással van a szájüregi daganatok kialakulására.

## **Következtetések**

### **Epidemiológiai vizsgálatok**

#### **Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései**

Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy más daganatokhoz hasonlóan a nyálmirigy-tumороk is epidemiológiai kapcsolatot mutatnak az inzulinrezisztens kórképekkel. További, figyelemreméltó adat, hogy az inzulinrezisztens betegeknél a nyálmirigydaganathoz más régiók primer daganatai is gyakran csatlakoznak. Eredményeink és az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az inzulinrezisztenciát mérséklő egészséges életmód a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát és a daganatok kialakulásának esélyét is csökkenti.

#### **A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései**

Eredményeink kétségbe vonják azt a korábban elfogadott nézetet, hogy rákkockázat szempontjából a nők számára károsabb az alkoholfogyasztás a férfiaknál. Ennek hátterében feltételezhető az alkohol kedvező szisztémás hatása, ami ellensúlyozni tudja a szájüregben a lokális károsító faktorokat, különösen nők esetén. A posztmenopauzális nők körében jelentkező előnyös anyagserehatások, a magasabb inzulinérzékenység és emelkedett ösztrogénszint magyarázatot adhatnak a mérsékelt alkoholfogyasztás protektív voltaira.

Természetesen a szájüregi rákok tekintetében jelentkező védőhatás mellett az alkoholfogyasztás káros következményekkel is bír az általános egészség szempontjából. Mind a lehetséges előnyöket, mind a veszélyeket figyelembe kell venni, ha betegeink esetében mérlegeljük az esetleges alkoholfogyasztást.

#### **Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései**

Eredményeink alapján a két nem közötti nemihormon-különbségek megmagyarázzák a nagyon alacsony női morbiditást a középkorú OC-betegek körében, és az OC-s nőbetegek szignifikánsan magasabb átlagéletkorát. Ez az új hipotézis, amely szerint az ösztrogénhiány és az emelkedett éhomi vércukorszint OC-rizikófaktornak bizonyult, új lehetőségeket nyújt a szájüregi daganatok etiológiájának tisztázására.

#### **A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban**

A vizsgálatunk során elemzett adatok arra utalnak, hogy szájüregi rákok morbiditási és mortalitási mutatóinak drámai emelkedése Magyarországon valószínűleg nem a mértéktelen és növekvő intenzitású alkoholfogyasztásra és dohányzásra vezethető vissza. Ugyanakkor a

szájrákos nők emelkedő aránya, és feltűnően magasabb átlagéletkora arra utal, hogy az időbeli változások a nemi különbségeket erősítik a szájüregi rák mortalitásában. A szájüregi rákok lokalizációjának feltűnő nemi eltérései is arra utalnak, hogy az újabban felfedezett endogén rizikótényezők szerepe egyre jelentősebbé válik.

### **Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata**

Megállapítottuk, hogy a szájüregi rákok, más dohányzással kapcsolatban létrejövő daganatokhoz, például a kissejtes tüdőrákhoz hasonlóan ösztrogén receptorokkal rendelkeznek, ami bizonyítja a hormonhatást ezeken a sejteken. A két ösztrogén receptor (ERA és ERB) szerepe azonban eltérő. Míg az ép szöveteken is jellemző béta receptoron fiziológias ösztrogénhatás jelentkezik, az alfa receptor a tumorsejteken patológiás jelenség. Hazai kutatók felvetése szerint az ismerten ER pozitív szájüregi rákoknál felmerülhet az emlőrákoknál már alkalmazott antiösztrogén kemoterápia lehetősége. Kínai kutatók megfigyelése szerint kissejtes tüdőrákoknál az ERB expresszió kedvező prognosztikai jel, ami a szájüregi rákoknál még nem bizonyított.

### **Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok**

Vizsgáltuk a nemi hormonok hatásától mentesnek tekinthető gyermekkori állcsontdaganatok előfordulását és nemi megoszlását az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán ellátott betegek körében. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rák gyermekkorban gyakorlatilag nem fordul elő, a benignus odontogén tumorok azonban gyakoribbak a lányok körében. A nemi hormonhatástól mentes, gyermekkori OC esetek teljes hiánya és a gyermek- és felnőttkori odontogén daganatos esetek nemi eloszlásának változása arra utal, hogy a szájüregi daganatok keletkezésében szerepe van a nemi hormonok hatásának.

### **Rizikó kutatás**

Vizsgálataink segítségével választ kaptunk az OC rizikó kutatások legfőbb kérdéseire:

1. A férfi betegek extrém nagy aránya nem pusztán a kedvezőtlen dohányzási és alkoholfogyasztási mutatókra vezethető vissza, mert a szájnyálkahártya hormonérzékeny terület, ahol fiziológias ösztrogénszintek mellett kisebb esély van az OC kialakulására.
2. A női OC-s betegek átlagéletkora azért haladja meg szignifikánsan a férfiakét, mert a női populáció a menopauzáig relatíve védettnek mondható az OC kialakulásával szemben.
3. A női hormonok kedvező hatását az OC incidencia csökkentésében a tumorok ösztrogén receptor státuszának alakulása is igazolja.

4. Az inzulinrezisztencia rákkockázat-növelő hatása és a női szervezet fokozott ösztrogén igénye magyarázza, hogy a 2-es típusú diabétesz folyamatos terjedésével párhuzamosan emelkedik a klasszikus rizikótényezőktől mentes (nem dohányzó, nem alkoholizáló) betegek aránya.



## Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondok köszönetet Dr. Suba Zsuzsanna egyetemi tanárnak, korábbi témavezetőmnek és Dr. Tímár József professzor úrnak, jelenlegi témavezetőmnek hogy lehetőséget adtak ennek az érdekesítő témának a feldolgozására. Nélkülük ez a munka nem születhetett volna meg. Köszönettel tartozom Dr. Barabás József professzor úrnak, a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika jelenlegi igazgatójának, és Dr. Szabó György professzor úrnak, a Klinika korábbi igazgatójának, akik lehetővé tették, hogy a Klinika beteganyagában kutatásokat végezzek, és az adatokat felhasználhassam munkám során. Köszönöm Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs tanár úrnak a gyermekkori odontogén daganatok ellátása során szerzett tapasztalatait és a témához kapcsolódó adatgyűjtésben nyújtott segítségét.

Köszönöm nagynénémnek, Dr. Suba Ilonának, hogy az inzulinrezisztenciával és diabétesszel kapcsolatos kérdésekben értékes szakmai segítséget nyújtott. A klinikai epidemiológiai vizsgálatok adatfeldolgozásában és a kórlapok keresésében, valamint a szövettani vizsgálatok szakszerű előkészítésében Szabóné Maksa Györgyi a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika Orálpatólógiai Osztályának szövettani asszisztense nyújtott felbecsülhetetlen segítséget. Az immunhisztokémiai munkák során Magyar Tünde szövettani asszisztens segítségére mindenkor számíthattam.

Dolgozatom képanyagához Dr. Németh Zsolt egyetemi docens a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika osztályvezető főorvosa számos kiváló klinikai fotóval járult hozzá, ezzel is emelve a munka színvonalát, köszönet érte.

Köszönöm jelenlegi kollégáim és korábbi tanárain támogatását és segítségét.

Végezetül külön mondok köszönetet édesapámnak, Dr. Takács Józsefnek, múlhatatlan támogatásáért, az immunhisztokémiai vizsgálatok során adott értékes tanácsaiért és metodikai tapasztalataiért, valamint a dolgozat formai kialakításában nyújtott segítségéért.

## **PhD. tézisekkel kapcsolatos tudományos közlemények jegyzéke lektorált folyóiratokban**

1. Suba Zs, Barabás J, Szabó Gy, **Takács D**, Újpál M. (2005) Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors.

Diabetes Care 28(1): 228.

2. Suba Zs, Barabás J, **Takács D**, Szabó Gy, Újpál M. (2005) Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok epidemiológiai összefüggései.

Orvosi Hetilap 146(33): 1727-1732.

3. Gyulai-Gaál Sz, **Takács D**, Szabó Gy, Suba Zs. (2007) Mixed odontogenic tumors in children and adolescents.

Journal of Craniofacial Surgery 18: 1338-1342.

*impakt faktor: 0,653*

4. Suba Zs, Mihályi Sz, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz. (2009) Szájüregi rák: Morbus Hungaricus a 21. században.

Fogorvosi Szemle 102(2) 63-68.

5. Suba Zs, Maksa Gy, Mihályi Sz, **Takács D**. (2009) Hormonális kockázati tényezők szerepe a szájüregi rák kialakulásában.

Orvosi Hetilap 150(17): 791-799.

6. **Takács D**, Koppány F, Mihályi SZ, Suba Zs. (2011) Decreased oral cancer risk by moderate alcohol consumption in non-smoker postmenopausal women.

Oral Oncology 47(6): 537-540.

*impakt faktor: 2,857*

## **PhD. tézisekkel NEM kapcsolatos tudományos közlemények jegyzéke lektorált folyóiratokban**

1. Suba Zs, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz, Kovács K, Velich N, Szigeti K, Szabó Gy. (2004)

Alveolaris csontregeneráció serkentése thrombocyta-dús plasma és Cerosorb-graft

kombinációjával Beagle kutyákban. Szövettani és hiosztomorfometriai vizsgálatok.

Fogorvosi Szemle 97(4):143-149.

2. Suba Zs, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz, Kovács K. (2004) Facilitation of beta-tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platelet-rich plasma in Bagle dogs: A histologic and histomorphometric study.

The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 19(6): 832-838.

*impakt faktor:* 1,772

3. Suba Zs, **Takács D**, Matusovits D, Barabás J, Fazekas A, Szabó Gy. (2006) Maxillary sinus floor grafting with beta-tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone.

Clinical Oral Implants Research 17: 102-108.

*impakt faktor:* 2,497

4. Matusovits D, Suba Zs, **Takács D**, Turzó K, Donath K, Fazekas A. (2008) A pilot study of Cerasorb and bio-oss enhanced new bone formation in animal model.

Acta Biologica Hungarica 59(3): 327-334.

*impakt faktor:* 0,619

5. Suba Zs, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz, Joób-Fancsaly Á, Szabó Gy, Undt G, Barabás J. (2009) Tophaceous gout of the temporomandibular joint – A report of two cases.

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67(7):1526-1530.

*impakt faktor:* 1,580

## Összesítés

Közlemények száma:	11
Magyar nyelvű:	4
Angol nyelvű magyar :	1
Angol nyelvű nemzetközi:	6
Impakt faktor társszerzőként:	7,121
Impakt faktor első szerzőként:	2,857
Összes impakt faktor:	9,978